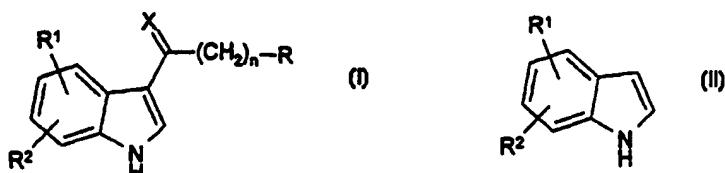




(51) Internationale Patentklassifikation 7 :  C07D 209/10, 209/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/35872  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juni 2000 (22.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09334			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 1. Dezember 1999 (01.12.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 58 340.0 17. Dezember 1998 (17.12.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BATHE, Andreas [DE/DE]; Merckstrasse 17, D-64283 Darmstadt (DE). TILLY, Herbert [DE/DE]; An der Pfeffermühle 5, D-64319 Pfungstadt (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 3-ALKANOYLINDOLES AND 3-ALKYLINDOLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3-ALKANOYL- UND 3-ALKYLINDOLEN



## (57) Abstract

The invention relates to a method for producing compounds of formula (I), wherein R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and n have the meanings given in Claim 1 and X stands for O or H<sub>2</sub>H. The invention also relates to the acid addition salts of said compounds. Said method is characterised in that a) when X stands for O and R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and n have the given meanings, a compound of formula (II) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings given in Claim 1 is converted with a compound of formula (III): R-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-L wherein R, L and n have the meanings given in Claim 1 in a Friedel-Crafts acylation and using the catalysis of Lewis acid metal halogenides of the type R'-Al(Cl)<sub>2</sub> wherein R' has the meaning given in Claim 1 or b) when X stands for H<sub>2</sub>H and R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and n have the given meanings, a compound of formula (I), wherein X stands for O and R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and n have the given meanings, is reduced with complex hydrides using activation by means of Lewis acid metal halogenides of the type R'-Al(Cl)<sub>2</sub> wherein R' has the meaning given in Claim 1 and/or in that an obtained base of formula (I) is converted into one of the acid addition salts of said base by treating said base with an acid.

## (57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X O oder H<sub>2</sub>H bedeutet sowie ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man a) falls X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben, eine Verbindung der Formel (II), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (III): R-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-L, worin R, L und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, in einer Friedel-Crafts Acylierung unter Katalyse von Lewis-sauren Metallhalogeniden des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>, worin R' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt; oder b) falls X H<sub>2</sub>H bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben, eine Verbindung der Formel (I), worin X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben, mit komplexen Hydriden unter Aktivierung durch Lewis-saure Metallhalogenide des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>, worin R' die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, reduziert, und/oder daß man eine erhaltene Base der Formel (I) durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze umwandelt.

***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

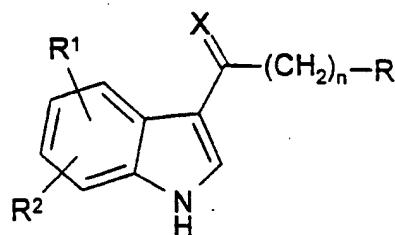
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### Verfahren zur Herstellung von 3-Alkanoyl- und 3-Alkylindolen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

5

10



worin

R Hal oder Methyl,

15

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A', Aryl, NH<sub>2</sub>, NHA'', N(A'')<sub>2</sub>, COOA''', CN oder Hal,

X O oder H, H,

A', A'', A''' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I und

20

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

bedeuten,

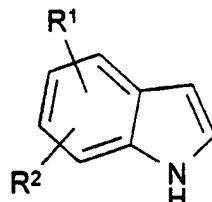
sowie ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man,

25

a) falls X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel II

30



II

worin

35

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A', Aryl, NH<sub>2</sub>, NHA'', N(A'')<sub>2</sub>, COOA''', CN oder Hal,

A', A'', A''' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,

5

mit einer Verbindung der Formel III



10 worin

R Hal oder Methyl,

L Cl, Br, I, OH oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

Hal F, Cl, Br oder I und

15 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

in einer Friedel-Crafts Acylierung unter Katalyse von Lewis-sauren Metallhalogeniden des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>,

20 worin

R' A oder Aryl',

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Aryl' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A', OA' oder Hal substituiertes Phenyl,

25 Hal F oder Cl bedeuten,

umsetzt,

30 oder

b) falls X H, H bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

35 eine Verbindung der Formel I, worin X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

mit komplexen Hydriden unter Aktivierung durch Lewis-saure Metallhalogenide des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>,

worin

R' A oder Aryl',

5 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Aryl' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A', OA' oder Hal substituertes Phenyl,

Hal F oder Cl

bedeuten,

10

reduziert,

und/oder daß man eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze umwandelt.

15

Bekannt sind Verfahren zur Herstellung von acylierten Indolen z.B. beschrieben von M. Tani et al., Chem. Pharm. Bull. 38 (12) 3261-3267 (1990), wobei der Indolring in der 2-Position durch Ethoxycarbonyl substituiert ist.

20

Ein Verfahren zur Herstellung von Methyl-3-(4-chlor-1-oxobutyl)-5-indolcarboxylat unter AlCl<sub>3</sub>-Katalyse ist von Böttcher et al. in Liebigs Ann. Chem. 1988, 749-752 beschrieben.

25

In J. Med. Chem. 1980, 23, 1306-1310 ist eine Indolacylierung über intermediär gebildete MgX-Salze von Indol mit R-CO-X von C. Gueremy beschrieben.

30

In Tetrahedron Letters 28 (32), 3741-3744 (1987) ist auch eine Indolacylierung über intermediär gebildete MgX-Salze von J. Bergman et al. beschrieben.

35

Eine andere Acetylierung von 5-Cyanindol mit Acetylchlorid unter Katalyse von SnCl<sub>4</sub> ist von Agarwal et al. in Synthetic Communications 23 (8), 1101-1110 (1993) beschrieben.

Die Reduktion von 4-Indol-3-yl-4-oxobuttersäure mit LiAlH<sub>4</sub> ist von J.S.L. Ibaceta-Lizana in J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1987, 1221-1226 beschrieben.

5 Die Reduktion eines 3-Alkanoylindolesters mit NaBH<sub>4</sub>/BF<sub>3</sub>-Ether ist von Böttcher et al. in Liebigs Ann. Chem. 1988, 749-752 beschrieben.

10 Eine andere Reduktion eines Phthalimidderivates von 3-Acetyl-5-cyanindol mit NaBH<sub>4</sub> unter Isopropanol-Katalyse ist von Agarwal et al. in Synthetic Communications 23 (8), 1101-1110 (1993) beschrieben.

15 Überraschenderweise ergaben Untersuchungen im Rahmen der Synthese von Arzneimitteln, welche z.B. in der DE 43 33 254 (EP 0 648 767) beschrieben sind, daß die Verbindungen der Formel I im Vergleich zum Stand der Technik in wenigstens vergleichbarer oder höherer Ausbeute erhalten werden können, wobei als entscheidende Vorteile dabei die einfache und in homogener Phase durchzuführende Reaktion sowie eine dadurch bedingt einfache Produktisolierung zu nennen sind.

20 Das bedeutet in der Konsequenz auch einen geringeren Lösungsmittel- und Energieverbrauch.

25 So kann zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X O bedeutet, bei der Acylierung gemäß Schritt a) als Katalysator z.B. das flüssige Isobutyl-aluminiumdichlorid (i-Bu-AlCl<sub>2</sub>) per Pumpe unverdünnt verwendet werden. Die aus dem Stand der Technik bekannte, oftmals unter AlCl<sub>3</sub>-Katalyse ausgelöste Bildung schwerlöslicher und unrührbarer Feststoffanteile, erfolgt nicht. Als weiterer Vorteil ist das Auftreten von weniger Nebenprodukten zu nennen, da sich z.B. das genannte i-Bu-AlCl<sub>2</sub> als schwächere Lewis-Säure als AlCl<sub>3</sub> verhält, und eine Aktivierung einer Chloralkyl-Funktion in der Seitenkette und eine dadurch abgeleitete Friedel-Crafts-Alkylierung als Nebenreaktion stark unterdrückt wird.

35 Auch bei der erfindungsgemäßen Reduktion gemäß Schritt b) der Verbindungen der Formel I, worin X O bedeutet, zu den Verbindungen der Formel I, worin X H,H bedeutet, sind als Vorteile zum Stand der Technik

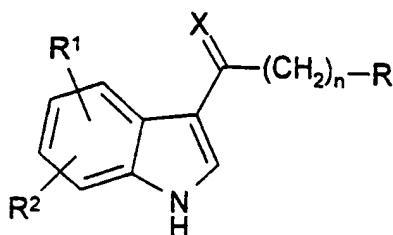
vergleichbare oder höhere Ausbeuten bei leichterer Reaktionsführung und Produktisolierung zu nennen. Als weiterer Vorteil ist auch hier das Auftreten von weniger Nebenprodukten zu nennen, insbesondere dann, wenn sich in den Positionen 4 bis 7 des Indols reduktionsempfindliche Substituenten wie CN oder Estergruppen befinden.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird insbesondere z.B. die Verbindung 3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril hergestellt, die anschließend zu der in der DE 43 33 254 offenbarten Verbindung 1-[4-(5-Cyan-indol-3-yl)-butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazin umgesetzt wird.

Die Erfindung betrifft daher insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

15

20



I

worin

R Hal,

R<sup>1</sup> H,R<sup>2</sup> CN

X O oder H, H,

Hal F, Cl, Br oder I und

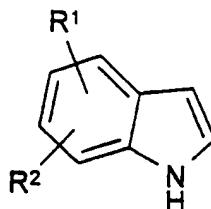
n 2, 3 oder 4

bedeuten,

30 sowie ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man,

a) falls X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

35 eine Verbindung der Formel II



5

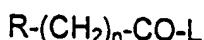
II

worin

R<sup>1</sup> H undR<sup>2</sup> CN,

10 bedeuten,

mit einer Verbindung der Formel III



III

15

worin

R Hal,

L Cl, Br, I, OH oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

20 Hal F, Cl, Br, I und

n 2, 3 oder 4

bedeuten,

in einer Friedel-Crafts Acylierung unter Katalyse von Lewis-sauren  
25 Metallhalogeniden des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>,

worin

R' A,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

bedeuten,

30

umsetzt,

oder

35 b) falls X H, H bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen  
Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel I, worin X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

5 mit komplexen Hydriden unter Aktivierung durch Lewis-saure Metallhalogenide des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>,

worin

R' A,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

10 bedeuten,

reduziert,

15 und/oder daß man eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze umwandelt.

Die Verbindungen der Formel I, worin X O bedeutet und die in Schritt b) reduziert werden, können grundsätzlich auch nach üblichen Verfahren durch Acylierung unter z.B. AlCl<sub>3</sub>-Katalyse erhalten werden.

20 Vorzugsweise werden sie jedoch gemäß Reaktionsschritt a) hergestellt und anschließend gemäß Schritt b) reduziert.

25 Gegenstand der Erfindung ist daher vorzugsweise ein Verfahren nach den beiden genannten Verfahren, zur Herstellung von Verbindungen gemäß Formel I, worin X H, H bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I, worin X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben, nach Schritt a) herstellt und anschließend nach Schritt b) reduziert.

30

A', A" und A''' bedeuten Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, insbesonders sind bevorzugt z.B. Methyl oder Ethyl, weiterhin Propyl, Isopropyl, ferner auch Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

35

R bedeutet in den Verbindungen der Formeln I und III vorzugsweise Cl oder Methyl.

5 In den Verbindungen der Lewis-sauren Metallhalogenide des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub> bedeutet R' vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl, Pentyl, Neopentyl, Isopentyl, Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluor, o-, m- oder p-Chlorphenyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R' Isopropyl oder Isobutyl.

10 Die bevorzugte Verbindung Isobutyl-Al(Cl)<sub>2</sub> ist z.B. aus der Polymerchemie bekannt.

15 Aryl bedeutet in den Verbindungen der Formeln I und II unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, OA oder Hal substituiertes Phenyl.

20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten in den Verbindungen der Formeln I und II vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander, H, Methyl, Ethyl, Propyl, Phenyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyan, Fluor oder Chlor, ferner auch Carboxy.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet R<sup>1</sup> H und R<sup>2</sup> Cyan.

25 n bedeutet in den Verbindungen der Formel I und III vorzugsweise 2, 3 oder 4, insbesondere 2 oder 3.

30 Die Verbindungen der Formel II und III sind größtenteils bekannt. In den Verbindungen der Formel III bedeutet der Rest L vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl-, p-Tolylsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy) bedeuten. L kann auch ein geeignetes Anhydrid sein.

35 Die Verbindungen der Formel II und III werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie,

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft in einem geeigneten Lösungsmittel. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Dichlormethan; Ketone wie Aceton, Butanon; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 0° und 60°.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel I, worin X O bedeutet, erfolgt mit komplexen Hydriden unter Aktivierung von Lewis-Säuren, in einem geeigneten Lösungsmittel. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Dichlormethan; Ketone wie Aceton, Butanon; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander.

25 Als komplexe Hydride sind Verbindungen vom Typ  $MBH_4$  bevorzugt, mit M = z.B. Na, Li, oder 0,5 Ca.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 0° und 60°.

30

35 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

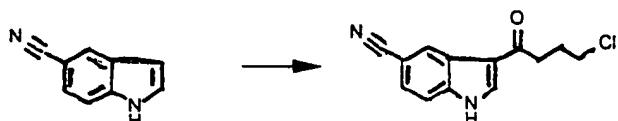
Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische 5 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 10 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen 15 der Formel I verwendet werden.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des 20 Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

### Beispiel 1

25

**Indol-5-carbonitril → 3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril**



30

**Versuchsbeschreibung**

35

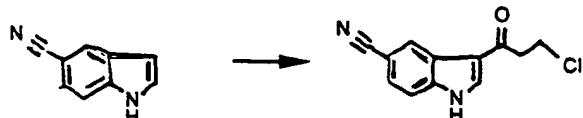
Indol-5-carbonitril (4800 g) wird unter Schutzgas Stickstoff in Dichlormethan (70 L) unter Rühren bei 0-10 °C gelöst und mit Cl-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COCl (6640 g) versetzt. Es folgt die T-kontrollierte Zugabe (0-10 °C) von Isobutylaluminiumdichlorid (7300 g). Nach Ende der Acylierung (erkenntlich durch chrom. Analyse) wird die Mischung auf Eis/Wasser (64 Kg) gegeben

- 11 -

und das kristalline Rohprodukt 3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril abgetrennt. Zu Reinigung wird das Keton kristallisiert (6940 g / 82%)

**Indol-5-carbonitril -> 3-(3-Chlorpropanoyl)-indol-5-carbonitril**

5



**Versuchsbeschreibung**

10 Indol-5-carbonitril (57.0 g) wird unter Schutzgas Stickstoff in Dichlormethan (790 g) unter Rühren bei 0-10 °C gelöst und mit Cl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COCl (61 g) versetzt. Es folgt die T-kontrollierte Zugabe (0-10 °C) von Isobutyl-aluminiumdichlorid (124 g). Nach Ende der Acylierung (erkenntlich durch chrom. Analyse) wird die Mischung auf Eis/Wasser gegeben und das kristalline 3-(3-Chlorpropanoyl)-indol-5-carbonitril abgetrennt und i.Vak. getrocknet (ca. 83 g / 89%).

15

20

**Beispiel 2**

**3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril -> 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonitril**

25

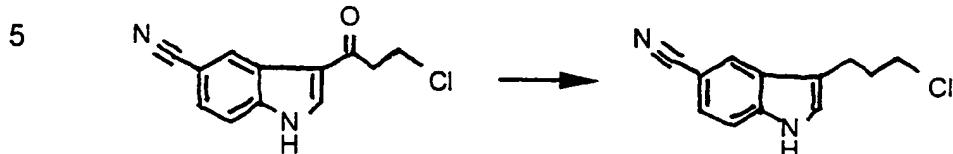


**Versuchsbeschreibung**

30 3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril (75.5 g) wird unter Schutzgas Stickstoff unter Rühren in Dichlormethan (1980 g) bei 0-10 °C gelöst und mit NaBH<sub>4</sub> (46.3 g) versetzt. Es folgt die T-kontrollierte Zugabe (0-10 °C) von Isobutylaluminiumdichlorid (190 g). Nach Ende der Reduktion (erkenntlich durch chrom. Analyse) wird die Mischung auf Eis/Wasser gegeben und das kristalline Produkt 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonitril als einheitliches Material abgetrennt (68g; 95%).

35

**3-(3-Chlorpropanoyl)-indol-5-carbonitril -> 3-(3-Chlorpropyl)-indol-5-carbonitril**

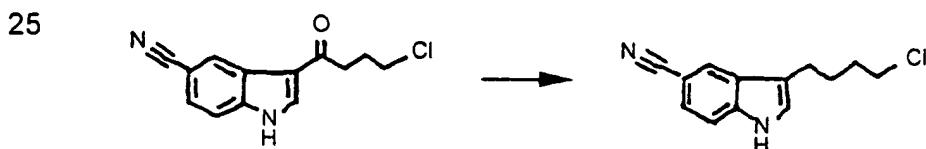


**Versuchsbeschreibung**

10 3-(3-Chlorpropanoyl)-indol-5-carbonitril (4.8 g) wird unter Schutzgas Stickstoff unter Rühren in Dichlormethan (224 g) bei 0-10 °C gelöst und mit NaBH<sub>4</sub> (3.1 g) versetzt. Es folgt die T-kontrollierte Zugabe (0-10 °C) von Isobutylaluminiumdichlorid (13 g). Nach Ende der Reduktion (erkenntlich durch chrom. Analyse) wird die Mischung auf Eis/Wasser gegeben und das kristalline Rohprodukt 3-(3-Chlorpropyl)-indol-5-carbonitril abgetrennt und i.Vak. getrocknet. Zu Reinigung wird das Indol kristallisiert (3.9 g; 87%).

20 Vergleichsversuch 1

**3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril -> 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonitril**

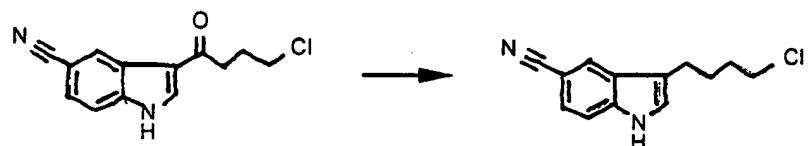


**Versuchsbeschreibung**

30 3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril (75.5 g) wird unter Schutzgas Stickstoff unter Rühren in Dichlormethan (1980 g) bei 0-10 °C gelöst und mit LiAlH<sub>4</sub> (46 g) versetzt. Nach üblicher Reaktionszeit und Aufarbeitung konnte kein Produkt isoliert werden.

## Vergleichsversuch 2

5 3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril -> 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonitril



10

## Versuchsbeschreibung

15

3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril (75.5 g) wird unter Schutzgas Stickstoff unter Rühren in Dichlormethan (1980 g) bei 0-10 °C gelöst und mit NaBH<sub>4</sub>/BF<sub>3</sub>-Ether versetzt. Nach üblicher Reaktionszeit und Aufarbeitung konnte kein Produkt isoliert werden.

20

25

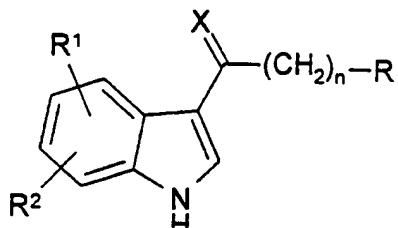
30

35

## Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R Hal oder Methyl,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A', Aryl, NH<sub>2</sub>, NHA'', N(A'')<sub>2</sub>, COOA'', CN oder Hal,

15

X O oder H,H,

A', A'', A''' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen

Hal F, Cl, Br oder I und

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

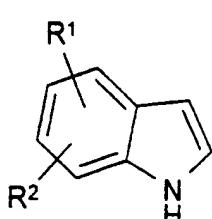
20

bedeuten,  
sowie ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man,a) falls X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

25

eine Verbindung der Formel II

30



35

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A', Aryl, NH<sub>2</sub>, NHA'', N(A'')<sub>2</sub>, COOA'', CN oder Hal,

A', A'', A''' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen und  
 Hal F, Cl, Br oder I  
 bedeuten,

5 mit einer Verbindung der Formel III



worin

10 R Hal oder Methyl,  
 L Cl, Br, I, OH oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
 abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,  
 Hal F, Cl, Br oder I und  
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6  
 15 bedeuten,

in einer Friedel-Crafts Acylierung unter Katalyse von Lewis-sauren  
 Metallhalogeniden des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>,

worin

20 R' A oder Aryl',  
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 Aryl' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A', OA' oder  
 Hal substituiertes Phenyl,  
 Hal F oder Cl  
 25 bedeuten,

umsetzt,

oder

30 b) falls X H, H bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen  
 Bedeutungen haben,

35 eine Verbindung der Formel I, worin X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die  
 angegebenen Bedeutungen haben,

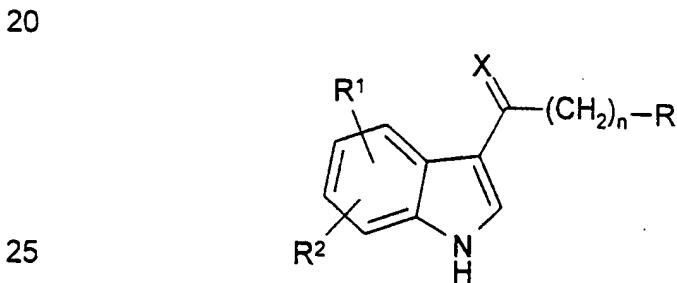
mit komplexen Hydriden unter Aktivierung durch Lewis-saure Metallhalogenide des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>,  
worin

5      R'      A oder Aryl',  
       A      Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
       Aryl'    unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A', OA' oder  
               Hal substituertes Phenyl,  
       Hal      F oder Cl  
 10     bedeuten,

reduziert,

15     und/oder daß man eine erhaltene Base der Formel I durch  
       Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze  
       umwandelt.

2.     Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der  
       Formel I



worin

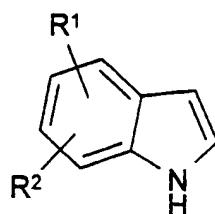
30     R      Hal,  
       R<sup>1</sup>    H,  
       R<sup>2</sup>    CN  
       X      O oder H,H,  
       Hal    F, Cl, Br oder I und  
       n      2, 3 oder 4  
       bedeuten,  
 35     sowie ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man,

a) falls X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel II

5

10



II

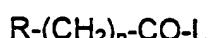
worin

R<sup>1</sup> H und

R<sup>2</sup> CN,

15 bedeuten,

mit einer Verbindung der Formel III



III

20

worin

R Hal,

L Cl, Br, I, OH oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

25 Hal F, Cl, Br, I und

n 2, 3 oder 4

bedeuten,

in einer Friedel-Crafts Acylierung unter Katalyse von Lewis-sauren 30 Metallhalogeniden des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>,

worin

R' A,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

bedeuten,

35

umsetzt,

oder

5                   b) falls X H,H bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

                      eine Verbindung der Formel I, worin X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben,

10                 mit komplexen Hydriden unter Aktivierung durch Lewis-saure Metallhalogenide des Typs R'-Al(Cl)<sub>2</sub>,  
                      worin  
                      R'        A,  
                      A        Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
15                 bedeuten,  
                      reduziert,

20                 und/oder daß man eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze umwandelt.

25                 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung von Verbindungen gemäß Formel I, worin X H,H bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I, worin X O bedeutet und R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die angegebenen Bedeutungen haben, nach Schritt a) herstellt und anschließend nach Schritt b) reduziert.

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Int'l Application No  
PCT/EP 99/09334

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D209/10 C07D209/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	H BÖTTCHER, R.GERICKE: "Synthese von 3-'4-(1,2,3,6-Tetrahydro-4-phenyl-1-pyridy 1)butyl!-5-indolcarbonsäure, eine blutdrucksenkende Verbindung mit neuartigem Wirkprinzip" LIEBIEGS ANN. CHEM., 1988, pages 749-752, XP000882712 cited in the application the whole document	1-3
Y	DE 25 24 299 A (ETHYL CORP) 18 December 1975 (1975-12-18) page 7, last line -page 11, line 15; example 5	1-3 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the Invention

"X" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

10 March 2000

Date of mailing of the International search report

27/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, J-C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.  
PCT/EP 99/09334

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SNIDER, BARRY B. ET AL: "Use of ethylaluminum dichloride as a catalyst for the Friedel - Crafts acylation of alkenes" J. ORG. CHEM. , vol. 47, no. 27, 1982, pages 5393-5395, XP000881554 the whole document	1-3
Y	EISCH, JOHN J. ET AL: "Reductive deoxygenation of ketones and secondary alcohols by organoaluminum Lewis acids" J. ORG. CHEM. , vol. 57, no. 7, 1992, pages 2143-2147, XP000881555 tables I,II	1-3
A	ATUL AGARWAL ET AL.: "A new synthesis of the potent 5-HT1 receptor ligand, 5-carboxyamidotryptamine (5-CT)" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 23, no. 8, 1993, pages 1101-1110, XP000881512 cited in the application page 1103	1-3
A	CHENGXI YANG ET AL.: "The use of Lewis acid in the reaction of zinc salts of indoles and acyl chloride" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 27, no. 12, 1997, pages 2125-2132, XP000881533 the whole document	1-3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09334

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 2524299	A 18-12-1975	CA	1043340 A	28-11-1978
		CH	614194 A	15-11-1979
		FR	2274614 A	09-01-1976
		GB	1503205 A	08-03-1978
		JP	889539 C	30-11-1977
		JP	51034153 A	23-03-1976
		JP	52017029 B	12-05-1977

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Alles Albenzeichen  
PCT/EP 99/09334

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D209/10 C07D209/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	H BÖTTCHER, R.GERICKE: "Synthese von 3-'4-(1,2,3,6-Tetrahydro-4-phenyl-1-pyridyl)butyl!-5-indolcarbonsäure, eine blutdrucksenkende Verbindung mit neuartigem Wirkprinzip" LIEBIEGS ANN. CHEM., 1988, Seiten 749-752, XP000882712 In der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-3
Y	DE 25 24 299 A (ETHYL CORP) 18. Dezember 1975 (1975-12-18) Seite 7, letzte Zeile -Seite 11, Zeile 15; Beispiel 5	1-3

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenlegung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- "a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Ablaufdatum des Internationalen Recherchenberichts

10. März 2000

27/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, J-C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern	als Aldenzeichen
PCT/EP 99/09334	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SNIDER, BARRY B. ET AL: "Use of ethylaluminum dichloride as a catalyst for the Friedel - Crafts acylation of alkenes" J. ORG. CHEM., Bd. 47, Nr. 27, 1982, Seiten 5393-5395, XP000881554 das ganze Dokument	1-3
Y	EISCH, JOHN J. ET AL: "Reductive deoxygenation of ketones and secondary alcohols by organoaluminum Lewis acids" J. ORG. CHEM., Bd. 57, Nr. 7, 1992, Seiten 2143-2147, XP000881555 Tabellen I,II	1-3
A	ATUL AGARWAL ET AL.: "A new synthesis of the potent 5-HT1 receptor ligand, 5-carboxyamidotryptamine (5-CT)" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, Bd. 23, Nr. 8, 1993, Seiten 1101-1110, XP000881512 in der Anmeldung erwähnt Seite 1103	1-3
A	CHENGXI YANG ET AL.: "The use of Lewis acid in the reaction of zinc salts of indoles and acyl chloride" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, Bd. 27, Nr. 12, 1997, Seiten 2125-2132, XP000881533 das ganze Dokument	1-3

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: des Aktenzeichen

PCT/EP 99/09334

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 2524299 A	18-12-1975	CA	1043340 A	28-11-1978
		CH	614194 A	15-11-1979
		FR	2274614 A	09-01-1976
		GB	1503205 A	08-03-1978
		JP	889539 C	30-11-1977
		JP	51034153 A	23-03-1976
		JP	52017029 B	12-05-1977